

[文章编号] 1007-3949(2010)18-02-0165-04

• 文献综述 •

可溶性环氧化物水解酶抑制剂在心血管领域中的研究进展

蒋云, 许丹焰, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 环氧二十碳三烯酸; 可溶性环氧化物水解酶; 可溶性环氧化物水解酶抑制剂; 心血管疾病

[摘要] 在哺乳动物系统中的可溶性环氧化物水解酶属于 α/β 水解酶类折叠家族的一个成员, 它对环氧脂肪酸具有高度的选择性。环氧花生四烯酸或环氧二十碳三烯酸是其特异性底物。环氧二十碳三烯酸是内皮衍生超极化因子的主要组成成分。因此, 环氧二十碳三烯酸具有舒张血管及降低血压作用, 同时还具有抗炎、促进纤溶、调节血管生长等多种强大生物学效应, 其水解酶的抑制剂—可溶性环氧化物水解酶抑制剂可以通过减少环氧二十碳三烯酸降解、增加环氧二十碳三烯酸水平从而模拟这些作用。因此, 可溶性环氧化物水解酶抑制剂作为具有治疗高血压、动脉粥样硬化和炎症性疾病可能性的药物被广泛研究。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Progress of Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors in the Field of Cardiovascular Research

JIANG Yun, XU Dan-Yan, and ZHAO Shui-Ping

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Epoxyicosatrienoic Acid, Soluble Epoxide Hydrolase, Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors, Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] The soluble epoxide hydrolase (sEH) in mammalian systems is a member of the α/β -hydrolase fold family of enzymes and it shows a high degree of selectivity for epoxides of fatty acids. The epoxides of arachidonic acid or epoxyicosatrienoic acids (EET) are particularly good substrates. These EET appear to be major components of the endothelium-derived hyperpolarizing factors (EDHF). As such, EET cause vasodilation and reduce blood pressure. The EET also have variable biological effects such as anti-inflammatory, fibrinolysis, stimulating angiogenesis, etc. Whereas inhibitors of the regulatory enzyme—soluble epoxide hydrolase inhibitors (sEH i), can increase the level of EET and mimic those effects. Therefore, sEH inhibitors are being extensively studied as a therapeutic potential for the treatment of hypertension, atherosclerosis, and inflammatory diseases.

环氧二十碳三烯酸 (epoxyicosatrienoic acids, EET) 是一类近年来备受重视, 具有强大生物活性的内源性脂质环氧化物, 在体内表达广泛。其具有扩张血管、降低血压、抗炎、促进纤溶、调节血管生长等多种生物学作用。然而, EET 在细胞内半衰期短, 经可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 代谢迅速转换为生物活性低的二羟基衍生物 (dihydroxyicosatetraenoic acids, DHET)。因此, 通过可溶性环氧化物水解酶抑制剂 (soluble epoxide hydrolase inhibitor, sEH i) 稳定体内 EET 浓度可作为一种治疗高血压、炎症及其他心血管疾病的新途径。

[收稿日期] 2009-11-18 [修回日期] 2010-02-05

[基金项目] 国家自然科学基金 (30770856)、教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-08-0566) 和中南大学代谢与内分泌研究所基金 (DY-2008-02-04) 资助

[作者简介] 蒋云, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 rain_jiang13@yahoo.com.cn。通讯作者许丹焰, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 xudan-yan02@sina.com。赵水平, 博士研究生导师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化。

1 环氧二十碳三烯酸分类、生物学效用及作用机制

EET 主要由细胞内花生四烯酸在细胞色素 P450 (包括 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2J2) 环氧化酶催化作用下产生, 包括 5, 6-EET、8, 9-EET、11, 12-EET、14, 15-EET 等四种同分异构体^[1]。EET 的主要功能是以自分泌和旁分泌的效应物作用于心血管系统和肾脏, 具有调节离子转运和基因表达、舒张血管、抗炎、促纤溶及刺激血管生长等作用。首先, EET 是许多心内和心外组织信号通路的重要组成部分。例如 EET 在血管平滑肌细胞激活 Ca^{2+} - K^{+} 通道使 K^{+} 外流产生静息膜电位的超极化和冠状动脉循环的血管舒张从而降低血压^[2]。EET 激活平滑肌细胞 K^{+} - Ca^{2+} 通道涉及环腺苷酸活化蛋白激酶 A 与二磷酸腺苷核糖基化 G 蛋白 α 亚单位作用^[3]。在血管内皮细胞, EET 激活有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路, 增加细胞内 cAMP 水平, 上调一氧化氮合酶的表达, 扩张血管并防止缺氧再灌注损伤^[4]。其次, EET 是内皮衍生超极化因子

(endothelium-derived hyperpolarizing factor EDHF)的主要成分,当氧化应激状态下 NO 介导的血管舒张功能受损时,血管舒缩功能主要依赖 EDHF 调节,特别是在阻力血管。因此,推测 EET 在心血管系统中可以调节局部组织缺血再灌注。在心脏, EET 激活 ATP 敏感 K^+ 通道 (KATP), 提高 L-型钙电流和改善缺血后左心室功能的恢复^[5]。因此,增加或减少 EET 影响到体内稳定状态细胞内这些生物活性物质—二十碳烯酸类水平并进一步影响心脏功能。再次, EET 具有抗炎和防止因炎症反应所引起的白细胞黏附于血管壁的作用^[5]。持续高水平的 EET 通过抑制炎症转录因子—核因子 κB 和抑制因子 κB 激酶途径降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 (IL-1) 等炎症因子所诱导的血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1、E 选择素等黏附分子的表达而发挥出较强的抗炎作用。另外,当血小板被凝血酶和血小板活化因子激活时 EET 大量释放,后者可通过抑制血栓素的形成从而抑制血小板聚集。同时, EET 通过活化环磷酸腺苷启动子增加组织纤溶酶原激活物 (t-PA) 基因的表达从而促进纤维蛋白溶解。纤溶作用涉及激活 Gas 蛋白介导的信号传导机制,活化后的 Gas 蛋白催化腺苷酸环化酶,增加细胞内 cAMP 水平,促使环磷酸腺苷启动子活化从而发挥促纤溶作用^[3]。因此,相当于抗动脉粥样硬化内源性保护机制。研究证实 EET 还具调节血管生成作用,在人类脐静脉血管内皮细胞, EET 激活表皮生长因子受体,通过激活 MAPK 和 Akt 信号通路,促使细胞周期蛋白 D1 上调,引起内皮增殖,促进血管生成^[5]。

EET 在细胞内经环氧化物水解酶 (epoxide hydrolases, EH) 催化结合一分子水,降解产生相应的 DHET,后者在大多数情况下生物活性降低^[6]。在哺乳动物组织中主要存在两种 EH: sEH 和微粒体环氧化物水解酶 (microsomal epoxide hydrolase, mEH)。sEH 主要存在于细胞质中, mEH 位于细胞内膜^[11]。sEH 是作用于 EET 的主要同工酶,对环氧脂肪酸具有高度的选择性。mEH 具有代谢环境污染物作用而被广泛研究, sEH 源于研究类似昆虫保幼激素的萜类环氧化物代谢时而被偶然发现^[7,8]。同时, EET 被确立为具有生物活性的内源性脂类介质。随后,发现 sEH 代谢花生四烯酸和亚油酸环氧化物,且 sEH 转换环氧化物为相应的二醇时具有高 V_{max} 及低 K_m ^[7,9]。

2 可溶性环氧化物水解酶的概述

2.1 可溶性环氧化物水解酶的结构、功能、代谢与分布

人类 sEH 是由 EPHX2 基因编码,发现其位于人类的 8 号染色体 8p21-12 区域^[10]。它是由两个富含不同羟脯氨酸多肽结构域组成的同型二聚体^[8],每个亚基含有羧基和氨基末端。两个部分都具有催化活性。EH 的活性位于 35 kDa 的 C 末端结构域,而 25 kDa 的 N 末端结构域有磷酸酶活性作用于特异性脂肪酸二醇磷酸盐^[11]。磷酸酶可以使异戊烯焦磷酸去磷酸化调节胆固醇水平和细胞信号传递,这一整体以环氧化物水解酶的活性为中心。C 端催化内源性花生四烯酸环氧化物—EET 结合一分子水,产生 DHET,这一亲

水性转化有利于 EET 扩散出细胞及经肾脏排泄。sEH 存在于哺乳动物各种组织中,其活性最高的包括肝脏、肾脏、肠道和血管组织^[11],其次为心脏、肺、脑、胎盘、膀胱、前列腺、睾丸、脾脏、皮肤、卵巢、血管内皮及平滑肌^[12]。

2.2 可溶性环氧化物水解酶与心血管疾病

Seubert 等^[13]发现 sEH 基因敲除小鼠 (sEH null, sEH^{-/-}) 心脏不能检测到 sEH mRNA 及蛋白。由于缺乏 sEH, EET 不能转化为 DHET,致使该小鼠血浆及心肌细胞培养基中 EET/DHET 比值较野生型小鼠 (wild type, WT) 明显升高,尽管如此,但 sEH 基因敲除小鼠心脏心肌结构及功能均未发现异常。经 20 min 缺血损伤实验后检测左心室发展压的修复情况,发现 sEH 基因敲除小鼠较 WT 小鼠明显改善并且心肌梗死面积减少,证实了 sEH 基因敲除小鼠具有心脏保护作用,其机制与通过增加 EET 水平激活线粒体 K^+ 通道和调节 PI3K 途径有关。

同时, Sinal 等^[14]发现 sEH 基因敲除小鼠血压较 WT 小鼠降低,由于 sEH 基因敲除小鼠存在明显降低 EET-DHET 转化率,肾脏形成环氧花生四烯酸明显低于 WT 小鼠。研究者证实 sEH 基因敲除小鼠血压改变原于花生四烯酸代谢变化,并进一步证实 sEH 基因敲除小鼠或使用 sEH 的自发性高血压大鼠体内 EET 水平均显著增加同时血压降低。这些资料表明通过阻断 sEH 和 (或) 增加具有心肌保护作用的 EET 为治疗心血管疾病提供了新的途径。

3 可溶性环氧化物水解酶抑制剂的概述

基于 EET 生物学功能和 sEH 的作用机制, sEH 抑制剂可减少 EET 降解,增加生物体中 EET 水平。因此, sEH 抑制剂被广泛应用于动物模型中治疗高血压、疼痛、炎症以及保护肾脏和避免血管受损等研究领域。sEH 抑制剂为心血管疾病的治疗开辟了新的前景。

sEH 按化学组成可以分为三类:短而固定的含非极性基团类 (如 DCU)、含固定且灵活的非极性基团类 (如 CDU) 和含固定非极性基团及灵活极性侧链类 (如 AEPU、AUDA、AUDA-BE 等)。后两类具有灵活侧链则生物活性高,而 DCU 类缺乏灵活侧链几乎无生物活性。另一方面 DCU 和 CDU 水溶性较差,生物利用度低。而 AEPU 及 AUDA 等增强了水溶解度,同时维持了较高的生物活性^[15]。因此, AEPU 等 sEH 抑制剂正被广泛应用于动物模型实验研究中。

4 可溶性环氧化物水解酶抑制剂在心血管领域的实验研究

4.1 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与高血压

sEH 通过抑制 sEH 活性减少细胞内 EET 的降解,使生物体中 EET 和其他环氧脂酸积聚,从而增加 EET 的强大生物活性。Ing 等^[16]以 SD 雄性大鼠为对象,将大鼠注入血管紧张素 II 及以正常盐或高盐饮食喂养 14 天,期间同时口服 sEH 抑制剂处理。14 天后正常盐及高盐饮食大鼠平均动脉血压分别升至 161 ± 4 mmHg、 172 ± 5 mmHg 而经口服 sEH 抑制剂处理后的正常盐及高盐饮食大鼠平均动脉压分别降至 140 ± 5 mm-

Hg 151 ± 6 mmHg 因此,证实 sEH 具有明显降低血压作用。其降低动脉血压的机制可能包括以下两个方面:第一,增加尿液中 EET/DHET 比值从而改善血管功能,减轻肾脏损伤;第二,在血管紧张素 II 依赖性高血压中调节尿液中环氧化酶 COX 代谢作用,增加尿液中前列腺素 F1 α (PGF1 α) 和血栓素 B2 (TXB2) 水平,降低前列腺素 E2 (PGE2) 水平。此外,Loch 等^[17]证实 sEH 降压机制还可能与增加 EET 进而活化血管平滑肌钾通道引起血管舒张、抑制肾脏 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 转运体从而减少肾小管 Na⁺ 的重吸收,及调节内皮功能等有关。

同时, Davis 等^[18]在人类主动脉平滑肌细胞中分别加入 12 μ mol/L sEH 抑制剂及二甲基亚砜(对照组),以氘标记胸腺嘧啶核苷 (³H-TdR) 孵育数秒至几分钟不等。以 ³H-TdR 测量细胞增殖情况,测量到 sEH 抑制剂明显减少血小板源性生长因子 (PDGF) 所刺激的 ³H-TdR 掺入量,证明 sEH 抑制剂通过抑制细胞周期蛋白 D1 水平减少平滑肌细胞增殖从而发挥抗炎和抗高血压作用。

4.2 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与肺动脉高压

Pokreisz 等^[19]将 sEH 抑制剂注入急性缺氧性肺血管收缩 (HPV) 及慢性缺氧肺动脉高压 (PH) 小鼠模型尾部静脉,观察到实验组 HPV 小鼠右心室收缩压峰值 (RVSP) 下降明显高于对照组。实验组 PH 小鼠肺动脉腺泡内血管平滑肌细胞增殖明显低于对照组。证明了 sEH 抑制剂具有显著减弱急性缺氧性肺血管收缩和改善慢性缺氧性肺血管重建作用。细胞色素 P450 (CYP) 亚型在肺部产生一系列区域选择性和空间立体特异性的环氧化物,其在肺部存在形式有种族差别 (人类为 CYP2C9, 小鼠为 CYP2C29)。CYP2C29 在小鼠肺部微粒体中迅速转化花生四烯酸从而生成 EET。研究发现,小鼠内源性 CYP2C29 mRNA 的表达在缺氧损伤 2 h 后增加 5 倍, CYP2C29 衍生的 EET 合成明显增加,推测缺氧状态下通过增加 CYP 环氧化物酶活性改善肺血管收缩和促进肺血管重建形成自我保护机制。研究证实了 sEH 抑制剂能增加 EET 水平治疗肺动脉高压。

4.3 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与高血压肾损伤

Zhao 等^[20]以 SD 雄性大鼠为对象,随机将 SD 大鼠分为三组:假手术组、Ang II + 安慰剂组和 Ang II + sEH 抑制剂组,以白蛋白排泄率作为一项衡量肾损害的指标。监测到 10 天后 SD 大鼠尿白蛋白排泄率分别为 0.6 ± 0.1 mg/d, 8.2 ± 0.1 mg/d, 3.1 ± 0.4 mg/d。同时检测到尿液中 EET/DHET 比值分别为 0.5, 0.2, 0.4。证实 sEH 抑制剂能通过增加 EET/DHET 比值从而降低血管紧张素 II 所引起的肾脏损伤。

4.4 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与动脉粥样硬化

Ullrich 等^[21]以 5 月龄载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) C57BL/6 雄性小鼠为实验对象,分别以 sEH 抑制剂 (90 mg/L) 饮水及 3 mL/d 纯水为对照,喂养 8 周,同时第 5 周起注入 Ang II 及致动脉硬化饮食处理小鼠。4 周促使动脉粥样硬化斑块形成。观察到 8 周后实验组小鼠主动脉粥样硬化斑块较对照组减少 53%,实验组小鼠血浆中 EET/DHET 比值增加,推测 sEH 抑制剂减少斑块形成可能通过增加具有抗炎作用的 EET

及减少相关环氧化脂肪酸代谢而实现。证实了 sEH 抑制剂具有降低动脉粥样硬化心血管疾病的可能。

4.5 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与缺血性脑卒中

Dorrance 等^[22]用 sEH 抑制剂喂养 6 周龄卒中易感型自发性高血压大鼠 (SHR-SP) 6 周后测量脑梗死面积大小,发现实验组大鼠大脑半球缺血损伤面积较安慰剂组明显降低,尿液中 EET/DHET 比值增加 75%,这一改变源于降低了 DHET 水平而维持了 EET 水平。同时,Corenblum 等^[23]发现卒中易感型自发性高血压大鼠 (SHR/A3) 大脑中 Ephx2 mRNA 表达水平较卒中抵抗型自发性高血压大鼠 (SHR/N) 明显降低,这一差异源于 Ephx2 基因顺式调控启动子序列的改变。并通过检测大脑中 sEH 活性及血浆中花生四烯酸代谢,发现血浆中 EET/DHET 比值明显增高,表明 SHR/A3 大鼠 sEH 活性较 SHR/N 大鼠降低。研究证实了 sEH 抑制剂可通过增加大脑中有效的 EET 含量调节脑血流量从而减轻缺血性脑损伤,更为重要的是,研究同时发现 sEH 抑制剂对大脑的保护作用并不依赖于血压的改变。

4.6 可溶性环氧化物水解酶抑制剂与炎症

Schmelzer 等^[24]以脂多糖 (10 mg/kg) 注入 C57BL/6 小鼠腹腔诱导机体产生炎症反应,且在脂多糖注入前 24 h 及注入后皮下注入 sEH 抑制剂 (20 mg/kg) 或以相同剂量棕榈油处理为对照。对照组经脂多糖处理后全部形成严重低血压 (收缩压 < 40 mmHg) 且 4 天内死亡。相反地,实验组小鼠均存活且 24 h 后血压恢复至脂多糖处理前水平。研究证明 sEH 抑制剂通过增加 EET 间接抑制一氧化氮合酶,从而减少 NO 的生成,减轻内毒素引起的低血压,且能抑制特异性炎症指标—肝脏 COX-2 的表达。同时,抑制 TNF- α 、IL-6 单核细胞趋化因子 5 等减轻炎症和调节脂质,尽量缓解内毒素引起的全身性低血压,通过提高脂氧素 A4 生成从而加速炎症消散,减少感染性休克鼠模型死亡率等。sEH 抑制剂可以模拟 EET 作用具有改变血流动力学,抗炎和调节生长等效用而被预测为“新型抗动脉粥样硬化化合物”^[25]。

5 小结与展望

已观察到 sEH 抑制剂作用于心血管疾病的多个环节, sEH 抑制剂可以增加 EET 水平,具有降低血压、舒张血管、抗炎、促进纤溶、刺激血管形成等作用。出于上述原因, sEH 抑制剂作为药品被研究开发用于治疗高血压、疼痛、炎症性疾病及保护肾脏。sEH 抑制剂作为一类新的治疗高血压的药物在美国已经通过 II 期临床试验。因此, sEH 抑制剂对心血管疾病的治疗将具有广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Spector AA, Fang X, Snyder GD, et al. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function [J]. *Prog Lipid Res* 2004; 43 (1): 55-90.
- [2] Mustafa S, Shama V, McNeill JH. Insulin resistance and endothelial dysfunction: Are epoxyeicosatrienoic acids the link [J]? *Exp Clin Cardiol* 2009; 14 (2): e41-50.
- [3] Node K, Ruan XL, Dai J, et al. Activation of G-proteins mediates induction of tissue-type plasminogen activator gene transcription by epoxyeicosatrienoic

- acids [J]. *J Biol Chem*, 2001 **276** (19): 15 983-989
- [4] Hiff JJ, Alkayed NJ. Soluble epoxide hydrolase inhibition: targeting multiple mechanisms of ischemic brain injury with a single agent [J]. *Future Neurol*, 2009 **4** (2): 179-199
- [5] Spector AA, Norris AW. Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007 **292** (3): C996-1 012
- [6] Chinnvinnat N, Ho CM, Tsai H J, et al. The soluble epoxide hydrolase as a pharmaceutical target for hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007 **50** (3): 225-237.
- [7] Morisseau C, Hammock BD. Gerry Brooks and epoxide hydrolases: four decades to a pharmaceutical [J]. *Pest Manag Sci*, 2008 **64** (6): 594-609
- [8] Newman JW, Morisseau C, Hammock BD. Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism [J]. *Prog Lipid Res*, 2005 **44** (1): 1-51
- [9] Przybyla-Zawislak BD, Srivastava PK, VazquezMatias J, et al. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase [J]. *Mol Pharmacol*, 2003 **64** (2): 482-490
- [10] Larsson C, White I, Johansson C, et al. Localization of the human soluble epoxide hydrolase gene (EPHX2) to chromosomal region 8p21-p12 [J]. *Hum Genet*, 1995 **95** (3): 356-358
- [11] Morisseau C, Hammock BD. Measurement of soluble epoxide hydrolase (sEH) activity [Curr Protoc Toxicol] 33.4.23.1-4.23.18, 2007 by John Wiley & Sons, Inc.
- [12] Tanaka H, Kamita SG, Wolf NM, et al. Transcriptional regulation of the human soluble epoxide hydrolase gene EPHX2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008 **1779** (1): 17-27.
- [13] Seubert M, Sinal CJ, Graves J, et al. Role of soluble epoxide hydrolase in postischemic recovery of heart contractile function [J]. *Circ Res*, 2006 **99** (4): 442-450
- [14] Sinal CJ, Miyata M, Tohkin M, et al. Targeted disruption of soluble epoxide hydrolase reveals a role in blood pressure regulation [J]. *J Biol Chem*, 2000 **275** (51): 40 504-510
- [15] Liu JY, Tsai H J, Hwang SH, et al. Pharmacokinetic optimization of four soluble epoxide hydrolase inhibitors for use in a murine model of inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2009 **156** (2): 284-296
- [16] Inig JD, Zhao X, Zaharis CZ, et al. An orally active epoxide hydrolase inhibitor lowers blood pressure and provides renal protection in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertension*, 2005 **46** (4): 975-981
- [17] Loch D, Hoey A, Morisseau C, et al. Prevention of hypertension in DOCA-Salt rats by an inhibitor of soluble epoxide hydrolase [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2007 **47** (1): 87-98
- [18] Davis BR, Thompson DA, Howard LL, et al. Inhibitors of soluble epoxide hydrolase attenuate vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002 **99** 2 222-227.
- [19] Pokreisz P, Fleming I, Kiss I, et al. Cytochrome P450 epoxygenase gene function in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular remodeling [J]. *Hypertension*, 2006 **47** 762-770
- [20] Zhao X, Yamamoto T, Newman JW, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004 **15** 12 442-445
- [21] Ulu A, Davis BR, Tsai H J, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors reduce the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mouse model [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008 **52** (4): 314-323
- [22] Dorrance AM, Rupp N, Pollock DM, et al. An epoxide hydrolase inhibitor, 12-(3-oxadamantan-1-ylureido) dodecanoic acid (AUDA), reduces ischemic cerebral infarct size in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005 **46** (6): 842-848
- [23] Corenblum MJ, Wise VE, Georgi K, et al. Altered soluble epoxide hydrolase gene expression and function and vascular disease risk in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Hypertension*, 2008 **51** (2): 567-573
- [24] Schmelzer KR, Kubala L, Newman JW, et al. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005 **102** 9 772-777.
- [25] Inig JD. Cardiovascular therapeutic aspects of soluble epoxide hydrolase inhibitors [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2006 **24** (2): 169-188

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 161 页)

- [5] Yu H, Zhang Y, Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients [J]. *Hypertens Res*, 2003 **26** (11): 881-886
- [6] Shi PS, Huang JD. Pharmacokinetics of midazolam and 1-hydroxymidazolam in Chinese with different CYP3A5 genotypes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002 **30** (12): 14-91
- [7] Hiratsuka M, Takekuma Y, Endo N, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002 **58** (6): 417-421
- [8] Lopes LF, Piccoli Fde S, Paixão VA, et al. Association of CYP3A4 genotype with detection of V γ /J β trans- rearrangements in the peripheral blood leukocytes of pediatric cancer patients undergoing chemotherapy for ALL [J]. *Leuk Res*, 2004 **28** (4): 1 281-286
- [9] Simpsn D, Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions [J]. *Drugs*, 2005 **65** (6): 827-858
- [10] 储小曼, 闵佩清, 张静, 等. 药物代谢酶 CYP3A 在中国肾移植人群中的遗传多态性 [J]. 医学研究生学报, 2005 **18** (2): 107-112
- [11] Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, et al. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population [J]. *Hum Mutat*, 2004 **23** (1): 100
- [12] Xie HG, Wood AJ, Kim RB, et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences [J]. *Pharmacogenomics*, 2004 **5** (3): 243-272
- [13] Hu YF, He J, Chen GL, et al. CYP3A5* 3 and CYP3A4* 18 single nucleotide polymorphisms in a Chinese population [J]. *Clin Chim Acta*, 2005 **353** (1/2): 187-192
- [14] 王汉平, 谢健晋, 张泽云, 等. CYP3A5 基因的多态性及其临床意义的研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2005 **22** (4): 423-426
- [15] Kim KA, Park HW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5* 3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled ipratropium in healthy Korean subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006 **80** (6): 646-656
- [16] Jin Y, Wang YH, Miao J, et al. Cytochrome P450 3A5 genotype is associated with verapamil response in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007 **82** (5): 579-585

(此文编辑 文玉珊)